

# 利培酮联合泼尼松龙治疗退化型孤独症谱系障碍患儿的临床研究<sup>△</sup>

宋鹏飞<sup>1\*</sup>, 王婷<sup>2#</sup>, 李威<sup>3</sup>, 陈强<sup>3</sup> (1. 西安交通大学医学院第一附属医院药学部, 陕西 西安 710061; 2. 西安交通大学医学院第一附属医院风湿科, 陕西 西安 710061; 3. 西安交通大学医学院第一附属医院精神科, 陕西 西安 710061)

中图分类号 R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)12-1445-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.006

**摘要** 目的:探讨利培酮联合泼尼松龙对退化型孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)患儿核心症状和炎症因子的影响。方法:选取2018年11月至2020年4月于西安交通大学医学院第一附属医院治疗的退化型ASD患儿218例,根据随机数字表法分为泼尼松龙组和对照组,每组109例。所有患儿均口服利培酮片治疗,连续服用12周。泼尼松龙组患儿在上述治疗的基础上加用泼尼松龙片治疗,1 mg/d,连续服用12周。比较基线期,治疗第4、8和12周两组患儿的儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS)评分、孤独症行为评定量表各项评分的差异,观察基线期和12周两组患儿的炎症因子水平,记录两组患儿不良反应发生情况。结果:泼尼松龙组患儿治疗第4、8和12周的CARS评分较基线显著降低,差异有统计学意义( $F=22.493, P<0.001$ )。泼尼松龙组患儿随时间进展,CARS评分显著降低,差异有统计学意义( $F=22.493, P<0.001$ )。泼尼松龙组患儿治疗第4、8和12周情绪不稳/自伤攻击评分( $F=3.347, P=0.027$ )、社会退缩/呆滞评分( $F=25.173, P<0.001$ )、刻板行为评分( $F=3.179, P=0.032$ )和多动评分( $F=5.347, P=0.003$ )较基线显著降低,差异均有统计学意义。治疗第12周,泼尼松龙组患儿 $\gamma$ 干扰素( $t=2.487, P=0.020$ )、白细胞介素 $1\beta$ ( $t=5.824, P<0.001$ )、白细胞介素6( $t=2.763, P=0.011$ )和白细胞介素8( $t=2.547, P=0.018$ )水平较基线显著降低,差异均有统计学意义。泼尼松龙组与对照组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义[2.8%(3/109)与0(0/109)比较, $\chi^2=1.352, P=0.245$ ]。结论:利培酮联合泼尼松龙治疗退化型ASD,能够显著改善患儿情绪不稳/自伤攻击、社会退缩/呆滞、刻板行为和多动等核心临床症状,降低炎症反应,安全性高。

**关键词** 泼尼松龙;孤独症谱系障碍;利培酮

## Prednisolone Combined with Risperidone in the Treatment of Children with Degenerative Autism Spectrum Disorder<sup>△</sup>

SONG Pengfei<sup>1</sup>, WANG Ting<sup>2</sup>, LI Wei<sup>3</sup>, CHEN Qiang<sup>3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China; 2. Dept. of Rheumatism, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China; 3. Dept. of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of risperidone combined with prednisolone on core symptoms and inflammatory factors in children with degenerative autism spectrum disorder (ASD). **METHODS:** Totally 218 children with degenerative ASD admitted into the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from Nov. 2018 to Apr. 2020 were extracted to be divided into the prednisolone group and the control group via the random number table, with 109 cases in each group. All children were treated with Risperidone tablets for 12 weeks. On the basis of the above treatment, the prednisolone group was treated with Prednisolone tablets at a dose of 1 mg/d for 12 weeks. Differences of childhood Autism Rating Scale (CARS) scores and autism behavior rating scale scores between two groups were compared at baseline, after treatment of 4, 8 and 12 weeks. Levels of inflammatory factors in two groups were observed at baseline and after treatment of 12 weeks. The adverse drug reactions of two groups were recorded. **RESULTS:** The CARS scores of the prednisolone group were significantly lower than those of the baseline after treatment of 4, 8 and 12 weeks, and the difference was statistically significant ( $F=22.493, P<0.001$ ). The CARS scores of the prednisolone group decreased significantly over time, and the difference was statistically significant ( $F=22.493, P<0.001$ ). Emotional instability/self-harm attack score ( $F=3.347, P=0.027$ ), social withdrawal/

△ 基金项目:陕西省科技厅自然基础研究计划一般项目(No. 2018JQ-522)

\* 药师。研究方向:药物临床。E-mail: songpfengfxa@163.com

# 通信作者:护师。研究方向:风湿临床治疗。E-mail: 593598558@qq.com

sluggishness score ( $F = 25.173, P < 0.001$ ), stereotyped behavior score ( $F = 3.179, P = 0.032$ ) and hyperactivity scores ( $F = 5.347, P = 0.003$ ) of the prednisolone group were significantly lower than those of the baseline after treatment of 4, 8 and 12 weeks, and the differences were statistically significant. After treatment of 12 weeks, the interferon- $\gamma$  ( $t = 2.487, P = 0.020$ ), interleukin- $1\beta$  ( $t = 5.824, P < 0.001$ ), interleukin-6 ( $t = 2.763, P = 0.011$ ), interleukin-8 ( $t = 2.547, P = 0.018$ ) of the prednisolone group were significantly lower than those of the baseline, with statistically significant differences. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the prednisolone group and the control group [2.8% (3/109) compared with 0 (0/109),  $\chi^2 = 1.352, P = 0.245$ ].

**CONCLUSIONS:** Risperidone combined with prednisolone in the treatment of degenerative ASD can significantly improve the core clinical symptoms of emotional instability/self-harm attack score, social withdrawal/sluggishness, stereotyped behavior and hyperactivity, and reduce the inflammatory response of patients with higher safety.

**KEYWORDS** Prednisolone; Autism spectrum disorder; Risperidone

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种神经系统发育障碍疾病, 核心症状是社会交往障碍、狭隘兴趣、重复刻板行为及感官异常, 是导致儿童残障最重要的疾病之一, 严重影响患儿的身心健康<sup>[1-2]</sup>。目前, 能够显著改善 ASD 患儿核心症状的治疗方法较少。利培酮是一种安全的 ASD 治疗药物<sup>[3-4]</sup>。目前评价利培酮对 ASD 的核心症状影响的研究较少。ASD 的发病有早发型和退化型 2 种类型。早发型 ASD 患儿在疾病早期出现沟通和社交能力的偏差和延迟, 而退化型 ASD 患儿沟通和 (或) 社交能力的丧失会在后期出现<sup>[5]</sup>。多数 ASD 患儿表现为早发型, 但近期研究结果表明, 退化型 ASD 的发病率也逐年升高<sup>[6]</sup>。炎症对 ASD 症状的发生和恶化具有重要意义。退化型 ASD 患儿发病与家族性自身免疫有关。与非退化型 ASD 相比, 退化型 ASD 患者炎症细胞因子水平升高更为显著<sup>[7-8]</sup>。研究表明, 退化型 ASD 患儿使用皮质类固醇治疗后, 临床症状显著改善<sup>[9]</sup>。但皮质类固醇对改善退化型 ASD 患儿核心症状和免疫受损的影响还不清楚。因此, 本研究的目的是探讨利培酮联合泼尼松龙治疗对退化型 ASD 患儿核心症状、炎症因子的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2018 年 11 月至 2020 年 4 月于西安交通大学医学院第一附属医院治疗的退化型 ASD 患儿 218 例。ASD 诊断标准: 根据《精神障碍诊断和统计手册》(第 5 版) 中的标准对患儿进行诊断<sup>[10]</sup>。纳入标准: (1) 符合上述诊断标准的退化型 ASD 患儿; (2) 年龄 3~16 岁。排除标准: (1) 对泼尼松龙或利培酮过敏的患儿; (2) 有严重脑器质性疾病及躯体疾病的患儿; (3) 入院前 6 个月内接受抗精神病药治疗的患儿; (4) 心电图检查、肝功能和血尿常规异常的患儿。本研究经过医院伦理委员会批准同意, 患儿家属均签署了知情同意书。将纳入的患儿根据随机数字表法分为泼尼松龙组和对照组, 每组 109 例。两组患儿年龄、体重、性别、儿童孤独症评定量表 (childhood autism rating scale, CARS) 评分、孤独症行为评定量表 (aberrant behavior checklist scale, ABC) 各项评分具有可比性, 见表 1。

### 1.2 方法

所有患儿均口服利培酮片 (规格: 1 mg) 治疗, 起始剂量为 0.01 mg/(kg·d), 3 d 后增加剂量至 0.02 mg/(kg·d), 并根据

表 1 泼尼松龙组与对照组患儿基线临床指标比较

Tab 1 Comparison of baseline clinical indicators between the prednisolone group and the control group

项目	泼尼松龙组 (n=109)	对照组 (n=109)	$t/\chi^2$	P
年龄/ ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	5.82 ± 2.55	6.32 ± 2.08	1.586	0.114
体重/ ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	20.86 ± 6.34	21.79 ± 4.82	1.219	0.224
男性/例 (%)	89 (81.7)	93 (85.3)	0.532	0.466
CARS 评分/ ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	48.32 ± 5.59	47.16 ± 5.97	1.481	0.140
ABC 量表分项评分/ ( $\bar{x} \pm s$ , 分)				
情绪不稳/自伤攻击	30.16 ± 9.68	27.32 ± 10.47	1.170	0.416
社会退缩/呆滞	31.24 ± 6.01	30.03 ± 6.64	1.221	0.302
刻板行为	14.55 ± 5.67	13.59 ± 6.72	1.140	0.256
多动	37.07 ± 11.36	37.53 ± 11.09	0.383	0.702
不恰当言语	6.39 ± 1.60	6.55 ± 1.98	0.656	0.512

治疗情况适当调整剂量, 最终剂量为 0.25~3.50 mg/d, 1 日分 2 次服用, 连续服用 12 周。泼尼松龙组患儿在上述治疗的基础上加用泼尼松龙片 (规格: 5 mg) 治疗, 剂量为 1 mg/d, 1 日 1 次, 连续服用 12 周。

### 1.3 观察指标

1.3.1 CARS 评分: 比较基线期、治疗第 12 周两组患儿的 CARS 评分。CARS 评分由专业人员进行评定, 由 15 个分项组成, 总分 15~60 分, 得分越高表示患儿病情越重。

1.3.2 ABC 量表分项评分: 在基线期, 治疗第 4、8 和 12 周评价并比较两组患儿的 ABC 量表分项评分。ABC 量表评分包括 5 个因子, 分别为情绪不稳/自伤攻击、社会退缩/呆滞、刻板行为、多动和不恰当言语等, 主要用于评价成人及 >3 岁儿童孤独症患者的疗效, 分数越高表示症状越严重。

1.3.3 炎症因子: 比较基线期与治疗 12 周两组患儿炎症因子水平, 炎症因子包括  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素  $1\beta$  (IL- $1\beta$ )、白细胞介素 6 (IL-6) 和白细胞介素 8 (IL-8), 使用酶联免疫吸附测定试剂盒进行检测。

1.3.4 不良反应: 比较两组患儿的用药不良反应, 包括震颤、肌张力增强、静坐不能、体重增加和嗜睡等。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。不良反应发生率等计数资料以率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验进行比较; CARS 评分、ABC 量表各项评分等计量资料以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用  $t$  检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CARS 评分比较

泼尼松龙组和对照组患儿基线 CARS 评分比较,差异无统计学意义( $t=1.481, P=0.140$ )。泼尼松龙组患儿第 4、8 和 12 周 CARS 评分较基线显著降低,差异有统计学意义( $F=$

22.493,  $P<0.001$ ); 对照组患儿第 4、8 和 12 周 CARS 评分与基线相比,差异无统计学意义( $F=1.074, P=0.370$ ); 第 8 周( $t=3.500, P=0.002$ )、第 12 周( $t=5.699, P<0.001$ ), 泼尼松龙组患儿的 CARS 评分较对照组显著降低,差异均有统计学意义,见表 2。

表 2 泼尼松龙组与对照组患儿不同时间 CARS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	CARS 评分				F/P
	基线	第 4 周	第 8 周	第 12 周	
泼尼松龙组( $n=109$ )	48.32±5.59	43.75±5.80*	37.20±5.66*	32.26±4.36*	22.493/<0.001
对照组( $n=109$ )	47.16±5.97	45.22±5.91	44.72±5.29	43.23±5.40	1.074/0.370
t/P	1.481/0.140	0.640/0.528	3.500/0.002	5.699/<0.001	

注:与基线比较, \* $P<0.05$

Note: vs. the baseline, \* $P<0.05$

### 2.2 ABC 量表各项评分比较

泼尼松龙组与对照组患儿基线情绪不稳/自伤攻击评分、社会退缩/呆滞评分、刻板行为评分、多动评分和不恰当言语评分等 ABC 评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。随着时间进展,泼尼松龙组患儿情绪不稳/自伤攻击评分( $F=3.347, P=$

0.027)、社会退缩/呆滞评分( $F=25.173, P<0.001$ )、刻板行为评分( $F=3.179, P=0.032$ )和多动评分( $F=5.347, P=0.003$ )显著降低,差异有统计学意义,但不恰当言语评分未发生显著改善( $F=2.599, P=0.064$ ); 随着时间进展,对照组患儿 ABC 量表各项评分均未发生显著改善,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 泼尼松龙组与对照组患儿不同时间 ABC 量表各项评分比较( $\bar{x}\pm s$ , 分)

ABC 量表项目	组别	评分				F/P
		基线	第 4 周	第 8 周	第 12 周	
情绪不稳/自伤攻击	泼尼松龙组( $n=109$ )	30.16±11.68	25.24±9.46	23.86±8.52	18.67±7.43*	3.347/0.027
	对照组( $n=109$ )	29.32±11.47	22.71±9.33	21.75±9.43	20.68±10.23	
	t/P	1.170/0.416	0.687/0.499	0.581/0.566	0.573/0.572	
社会退缩/呆滞	泼尼松龙组( $n=109$ )	31.24±6.01	22.76±7.74*	14.55±6.69*	9.81±6.52*	25.173/<0.001
	对照组( $n=109$ )	30.03±6.63	25.39±6.65	24.62±6.77	23.68±7.34	
	t/P	1.221/0.302	0.929/0.362	3.815/<0.001	6.143/<0.001	
刻板行为	泼尼松龙组( $n=109$ )	14.55±5.67	12.70±5.03	10.68±4.57	8.85±3.76*	3.179/0.032
	对照组( $n=109$ )	13.59±6.72	11.16±5.68	10.93±4.88	10.93±4.89	
	t/P	1.140/0.256	0.732/0.471	0.135/0.894	1.216/0.236	
多动	泼尼松龙组( $n=109$ )	37.07±11.36	29.80±11.46	26.39±9.98	21.17±8.65*	5.347/0.003
	对照组( $n=109$ )	37.53±11.09	31.76±12.53	30.62±11.29	29.39±11.13	
	t/P	0.383/0.702	0.416/0.681	1.012/0.322	2.103/0.043	
不恰当言语	泼尼松龙组( $n=109$ )	6.39±1.60	5.32±1.74	5.21±1.09	4.86±1.47	2.599/0.064
	对照组( $n=109$ )	6.55±1.98	6.09±1.12	5.74±1.08	5.62±1.06	
	t/P	0.656/0.512	1.342/0.192	1.245/0.225	1.512/0.144	

注:与基线比较, \* $P<0.05$

Note: vs. the baseline, \* $P<0.05$

### 2.3 炎症因子水平比较

泼尼松龙组与对照组患儿基线 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。第 12 周,泼尼松龙组患儿 IFN- $\gamma$  ( $t=2.487, P=0.020$ )、IL-1 $\beta$  ( $t=5.824, P<0.001$ )、IL-6 ( $t=2.763, P=0.011$ ) 和 IL-8 ( $t=2.547, P=0.018$ ) 水平较基线显著降低,差异均有统计学意义;第 12 周,泼尼松龙组患儿 IFN- $\gamma$  ( $t=0.167, P<0.001$ )、IL-1 $\beta$  ( $t=2.763, P=0.011$ )、IL-6 ( $t=2.579, P=0.011$ ) 和 IL-8 ( $t=3.923, P<0.001$ ) 水平较对照组同期显著降低,差异均有统计学意义;第 12 周,对照组患儿 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 水平与基线比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

### 2.4 不良反应发生率比较

泼尼松龙组患儿有 3 例(占 2.8%)患儿体重增加,对照组患儿无用药不良反应发生。泼尼松龙组与对照组患儿用药不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.352, P=0.245$ )。

## 3 讨论

本研究采用前瞻性方法,探讨了利培酮联合泼尼松龙对退化型 ASD 患儿核心症状和炎症因子的影响。结果表明,泼尼松龙组患儿随时间进展 CARS 评分( $F=22.493, P<0.001$ )显著降低,随时间进展情绪不稳/自伤攻击评分( $F=3.347, P=0.027$ )、社会退缩/呆滞评分( $F=25.173, P<0.001$ )、刻板行为评分( $F=3.179, P=0.032$ )和多动评分( $F=5.347, P=0.003$ )显著降低;第 12 周,泼尼松龙组患儿的 IFN- $\gamma$  ( $t=2.487, P=0.020$ )、IL-1 $\beta$  ( $t=5.824, P<0.001$ )、IL-6 ( $t=2.763, P=0.011$ ) 和 IL-8 ( $t=2.547, P=0.018$ ) 水平较基线显著降低,上述差异均有统计学意义。泼尼松龙组(2.8%(3/109))与对照组患儿(0(0/109))的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.352, P=0.245$ )。提示利培酮联合泼尼松龙治疗退化型 ASD 患儿,能够显著改善患儿的临床症状,改善情绪不稳/自伤攻击、社会退缩/呆滞、刻板行为和多动等核心临床症状,安全性高。

表4 泼尼松龙组与对照组患儿基线和治疗第12周炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$ )Tab 4 Comparison of inflammatory factors between the prednisolone group and the control group after treatment of 12 weeks ( $\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$ )

组别	IFN- $\gamma$				IL-1 $\beta$			
	基线	第12周	<i>t</i>	<i>P</i>	基线	第12周	<i>t</i>	<i>P</i>
泼尼松龙组( <i>n</i> =109)	3.38±0.66	2.76±0.61 <sup>#</sup>	2.487	0.020	2.22±0.75	1.64±0.72 <sup>#</sup>	5.824	<0.001
对照组( <i>n</i> =109)	3.25±0.64	3.11±0.63	0.562	0.579	2.23±0.75	2.23±0.70	0.457	0.652

  

组别	IL-6				IL-8			
	基线	第12周	<i>t</i>	<i>P</i>	基线	第12周	<i>t</i>	<i>P</i>
泼尼松龙组( <i>n</i> =109)	1.95±0.53	1.68±0.50 <sup>#</sup>	2.763	0.011	2.17±0.41	1.74±0.45 <sup>#</sup>	2.547	0.018
对照组( <i>n</i> =109)	2.06±0.52	1.86±0.53	0.437	0.666	2.09±0.46	1.99±0.49	1.569	0.118

注:与对照组同期比较,<sup>#</sup>*P*<0.05Note: vs. the control group, <sup>#</sup>*P*<0.05

研究结果表明,ASD的发病与多种因素有关,这些因素的不同组合导致ASD亚型变化。有研究结果显示,患儿免疫系统损害与ASD密切相关<sup>[11-12]</sup>。中枢神经系统免疫功能障碍相关的酪氨酸激酶受体7q31转移受体位点基因多态性会导致ASD发病风险提高2倍<sup>[13]</sup>。此外,自身免疫性疾病家族史与ASD风险较高相关。Atladóttir等<sup>[14]</sup>对3325例ASD患儿的研究结果表明,1型糖尿病家族史与婴儿ASD风险增加相关,母亲有乳糜泻、类风湿关节炎病史与ASD风险增加相关。

目前,评价皮质类固醇在ASD治疗中作用的研究较少。Shenoy等<sup>[15]</sup>报告了1例2岁男性ASD患儿口服泼尼松龙后,语言和社交能力得到改善。Stefanatos等<sup>[16]</sup>报告了1例根据行为和语言诊断为ASD的患儿在使用泼尼松龙治疗后,患儿社会沟通能力得到显著改善。Duffy等<sup>[17]</sup>回顾性评价了20例接受类固醇治疗的退化型ASD患儿,并与24例未治疗的ASD患儿进行了比较,结果表明,类固醇能够改善ASD患儿的行为和语言能力,与本研究结果一致。

目前,皮质类固醇影响ASD症状和病程的机制还不清楚。Piras等<sup>[18]</sup>在ASD患儿的血清中观察到非特异性全脑抗体。此外,有研究结果表明,服用低至中剂量的皮质类固醇可在治疗最初几周内降低患儿免疫球蛋白G、免疫球蛋白A水平<sup>[19]</sup>。

本研究结果表明,利培酮联合泼尼松龙可使ASD患儿的炎症因子水平显著降低。Ashwood等<sup>[20]</sup>的研究结果显示,ASD患儿的自然杀伤细胞功能降低,而糖皮质激素如泼尼松龙可增加成熟自然杀伤细胞的数量,并对T淋巴细胞产生多形性效应,这可能是泼尼松龙在ASD治疗中的另一种作用机制。细胞因子是调节先天免疫系统和过继免疫系统之间的通讯以及与其他系统细胞相互作用的信号分子。细胞因子参与各种生物过程,主要调节炎症并促进对感染和身体其他免疫迅速做出反应。大脑对促炎细胞因子作出反应,如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6等细胞因子是免疫紊乱的标志物<sup>[21]</sup>。此外,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6不受血-脑脊液屏障的限制,可作用于下丘脑体温调节中枢引起发热。本研究结果显示,治疗后,泼尼松龙组ASD患儿的细胞因子水平较对照组和本组基线期降低,提示免疫系统的功能失调或反应可能是ASD表现的关键因素。

综上所述,利培酮联合泼尼松龙治疗退化型ASD患儿,能够显著改善患儿核心临床症状,改善患儿情绪不稳/自伤攻击、社会退缩/呆滞、刻板行为和多动等重要行为特征,降低炎症反应,安全性高。

## 参考文献

- [1] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder [J]. *Lancet*, 2018, 392(10146): 508-520.
- [2] Masi A, DeMayo MM, Glozier N, et al. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(2): 183-193.
- [3] Maneeton N, Maneeton B, Putthisri S, et al. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 1811-1820.
- [4] Goel R, Hong JS, Findling RL, et al. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2018, 30(1): 78-95.
- [5] Zwaigenbaum L. Perspectives on regressive onset in autism: Looking forward on looking back [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 103: 399-400.
- [6] Cai RY, Richdale AL, Uljarević M, et al. Emotion regulation in autism spectrum disorder: Where we are and where we need to go [J]. *Autism Res*, 2018, 11(7): 962-978.
- [7] Moazen-Zadeh E, Shirzad F, Karkhaneh-Yousefi MA, et al. Simvastatin as an Adjunctive Therapy to Risperidone in Treatment of Autism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018, 28(1): 82-89.
- [8] Khalaj M, Saghazadeh A, Shirazi E, et al. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy for autism: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial [J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 103: 104-111.
- [9] Sharpley CF, Bitsika V, Andronicos NM, et al. Is afternoon cortisol more reliable than waking cortisol in association studies of children with an ASD? [J]. *Physiol Behav*, 2016, 155: 218-223.
- [10] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5版. 北京: 北京大学出版社, 2015: 256-259.
- [11] Novellino F, Saccà V, Donato A, et al. Innate Immunity: A Common Denominator between Neurodegenerative and Neuropsychiatric Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1115.
- [12] McCarthy MM, Wright CL. Convergence of Sex Differences and the Neuroimmune System in Autism Spectrum Disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(5): 402-410.
- [13] Ramaswami G, Won H, Gandal MJ, et al. Integrative genomics identifies a convergent molecular subtype that links epigenomic with transcriptomic differences in autism [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4873.

(下转第1452页)